FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948 N° 97

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Maurice SAYA

né le 26 Juin 1918 à BOGHARI (Alger)

- 4 FEV 1948

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT le *194*

ACTION D'UN NOUVEAU CURARISANT SYNTHÉTIQUE SUR LA CONTRACTURE TÉTANIQUE

PRÉSIDENT : M. BENARD, *Professeur.*

PARIS
IMPRIMERIES VIEILLEMARD
16, RUE DE LA GLACIÈRE, 16
—
1948

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : SAYA

Prénoms : Maurice

Date de la soutenance : .....

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le service de la Bibliothèque)

1

SAYA (Maurice). — Action d'un nouveau curarisant synthétique sur la contracture tétanique.- *Paris, Ed. Vieillemard,* 1948, *in*-8°, 56 *pages.*

(*Th. méd.* (*Et.*), *Paris,* 1948- N°)

2

SAYA (Maurice.) — Action d'un nouveau curarisant synthétique sur la contracture tétanique.- *Paris, Ed. Vieillemard,* 1948, *in*-8°, 56 *pages.*

(*Th. méd.* (*Et.*), *Paris,* 1948- N°)

3

SAYA (Maurice.) — Action d'un nouveau curarisant synthétique sur la contracture tétanique.- *Paris, Ed. Vieillemard,* 1948, *in*-8°, 56 *pages.*

(*Th. méd.* (*Et.*), *Paris,* 1948- N°)

4

SAYA (Maurice). — Action d'un nouveau curarisant synthétique sur la contracture tétanique.- *Paris, Ed. Vieillemard,* 1948, *in*-8°, 56 *pages.*

(*Th. méd.* (*Et.*), *Paris,* 1948- N°)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948 *N°*

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Maurice SAYA

né le 26 Juin 1918 à BOGHARI (Alger)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT le *194*

ACTION D'UN NOUVEAU CURARISANT SYNTHÉTIQUE SUR LA CONTRACTURE TÉTANIQUE

PRÉSIDENT : M. BENARD, *Professeur.*

PARIS
IMPRIMERIES VIEILLEMARD
16, RUE DE LA GLACIÈRE, 16
—
1948

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Personnel de la Faculté de Médecine de Paris

DOYENS HONORAIRES :

MM. BALTHAZARD, BAUDOUIN, ROUSSY

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBERTIN, BALTHAZARD, BASSET, BAUDOUIN, BEZANÇON, BRINDEAU, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, A. COUVELAIRE, DELBET, HARTMANN, HEITZ-BOYER, JEANNIN, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LEMIERRE, LENORMANT, MARION, MULON, OMBREDANNE, ROUSSY, ROUVIERE, SANNIE, SEBILEAU, SEZARY, TANON.

Doyen ..... Léon BINET, Membre de l'Institut.

Assesseur ..... Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	OLIVIER
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	QUENU. MONDOR. CADENAT. BROCQ.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE.
Cliniques médicales	BENARD (H.). LA ROCHE. HARVIER. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLERY-RADOT
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL. LEVY-SOLAL. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.).
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	CHAMPY.

	MM.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANÇON (Justin).
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	RICHET.
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (Henri).
Stomatologie	DECHAUME.
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	N...

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*), HALPHEN (*O.R.L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), M^lle^ J. LEVY (*Pharmacologie*) OLIVIER (*Anatomie*), DESOILLE (*Médecine légale*).

II. — AGREGES EN EXERCICE :

	MM.
Anatomie	CORDIER. DELMAS. N..ff DEBEYRE.
Anatomie pathologique	DELARUE. M^lle^ GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET. FASQUELLE.
Biochimie médicale	ETTORI. SCHAPIRA.
Dermato-Syphiligraphie	DEGOS.
Histologie	COUJARD. BULLIARD. DESCLAUX.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER. DEPARIS.
Médecine légale	N...
Neurologie	DE SEZE.
Obstétrique	DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT.
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto-rhino-laryngologie	AUBIN.
Parasitologie	BRUMPT, L.C.
Pathologie chirurgicale	FEVRE. HUGIER. LEGER. MERLE d'AUBIGNÉ PADOVANI. PATEL. ROUX. RUDLER. SICARD.
Pathologie expérimentale	MERKLEN.
Pathologie médicale	BROUET. CACHERA. DECOURT. DREYFUS (G.). FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY. LAMY. LENEGRE. MARCHAL. MAURIC. SOULIE.
Pédiatrie	LAPLANE. MARIE (Julien).
Pharmacologie	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON. PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiatrie	BARUK.
Thérapeutique Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE R

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens:

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE & AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent:

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE. BASSET. DE GAUDART. D'ALLAINES. FUNCK-BRENTANO GATELLIER. MENEGAUX.
Clinique médicale	BARIETY BOULIN. CHEVALLIER. COSTE.
Clinique médicale	HAGUENAU. MOUQUIN. TURPIN.
Clinique obstétricale	ECALLE. LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD.
Cliniq. oto-rhino-laryngologique	HALPHEN.

V. — CHARGES DE COURS

	M.
Radiologie	LEDOUX-LEBARD

Secrétaire de la Faculté M. J. MOREL.
Secrétaire adjoint ..... M. M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en chef .. M. A. HANN.
Bibliothécaires ..... Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550019_0050

Je dédie cette thèse :

A MON PERE

A MA MERE

A qui je dois tout.

A MES SŒURS ET FRERES

A MON FRERE GASTON

De retour de captivité.
Exemple de bonté et de dévouement.

A TOUS MES PARENTS

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BENARD

Professeur de la Chaire de Pathologie expérimentale et comparée

Médecin de l'Hôtel-Dieu

Officier de la Légion d'Honneur

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et guidé de ses conseils.

Qu'il me permette de lui exprimer ma profonde reconnaissance.

A MES MAITRES

DE LA FACULTE DE MEDECINE

ET DES HOPITAUX D'ALGER

ET DE PARIS

En toute reconnaissance.

ACTION D'UN NOUVEAU CURARISANT SYNTHÉTIQUE SUR LA CONTRACTURE TÉTANIQUE

INTRODUCTION

Depuis la très belle découverte du sérum antitétanique par Roux et Vaillard et celle de l'anatoxine par Ramon, le traitement du tétanos a fait de grands progrès. Leur avènement répondait, en effet, au grand problème que se posaient jusque-là tous les thérapeutes : chercher à prévenir ou à neutraliser les effets nocifs du poison libéré dans l'organisme par le bacille de Nicolaier.

A côté de ce traitement majeur, véritable traitement de fond mais à résultats plus ou moins éloignés, existent de nombreuses méthodes thérapeutiques dont le rôle vise à atténuer les contractures et leurs crises paroxystiques capables d'engendrer des troubles fonctionnels sérieux et variés.

Parmi ces méthodes, il en est qui font appel aux *anesthésiques généraux :* méthodes de Dufour, de Lehmann, de Leclerc; longtemps on les retint car l'on admettait — pour le chloroforme en particulier — qu'elles avaient en outre le pouvoir de dissocier le complexe toxine - cellule nerveuse. Mais la fixation de la toxine tétanique ne se fait pas uniquement au niveau du tissu nerveux, elle peut se faire sur tous les tissus (Lenormant). Cette opinion ramène donc l'anesthésie générale à un rôle unique : celui de combattre les contractures.

Point n'était besoin alors d'anesthésiques généraux, des *hypnotiques* puissants et peu toxiques pouvaient les remplacer. C'est ainsi qu'on puisa largement parmi les barbituriques : rarement paraldehyde, plus souvent d'une manière heureuse somnifène. Quelques succès furent enregistrés avec l'évipan et le pentothal. Par ailleurs, le rectanol en lavement peut produire des effets favorables. Le chloral peu toxique et d'administration facile est très employé.

Parmi les *anesthésiques locaux* enfin, l'emploi de la novocaïne a été préconisé : qu'il s'agisse d'infiltration du sympathique lombaire, de rachianesthésie, d'injection intra-veineuse ou sous-cutanée en goutte à goutte.

Il faut attendre l'emploi du *curare* pour obtenir une action essentiellement musculaire. De récents travaux américains ont étudié l'utilisation thérapeutique de ce corps considéré longtemps comme un poison violent. En interrompant l'influx nerveux dans son passage vers les muscles et en provoquant leur relâchement, son emploi était tout indiqué pour lutter contre la contracture tétanique.

Mais les difficultés de titrage du curare qui ne paraît pas toujours rigoureusement comparable à lui-même, sa faible marge de sécurité font que l'on attache actuellement le plus grand intérêt aux essais pratiqués en Angleterre avec un *curarisant de synthèse*, l'α-β-dihydroxy-γ (2 méthyl-phénoxy) propane.

Les résultats très intéressants obtenus avec ce produit utilisé comme adjuvant de l'anesthésie générale en chirurgie abdominale, ont été confirmés par des chirurgiens en France qui employaient un curarisant analogue.

Les autres indications de ce curarisant, dans le domaine médical, sont encore à l'étude. C'est alors que, sur l'initiative de notre Maître, M. le Professeur Bénard, des essais de traitement du tétanos furent entrepris.

Après un rappel physio-pathologique de la contracture tétanique, une étude pharmacologique du curare et des curarisants de synthèse, nous verrons comment concevoir leur action dans le tétanos.

Nous décrirons ensuite la méthode employée avec ce produit synthétique dans le cadre du traitement général, les observations s'y rapportant et les résultats obtenus.

CHAPITRE PREMIER

RAPPEL PHYSIO-PATHOLOGIQUE DE LA CONTRACTURE TÉTANIQUE

Le tétanos est une toxi-infection commune à l'homme et aux animaux, déterminée par le bacille de Nicolaïer et la diffusion de sa toxine.

Cette maladie est caractérisée cliniquement par des contractures douloureuses et permanentes avec exacerbations paroxystiques de certains muscles ou groupes de muscles, ou même de la totalité des muscles volontaires.

LES FACTEURS INFLUENTS

La contracture tétanique résulte de l'action d'une exotoxine soluble produite par le bacille tétanique. Cette action est lente à se manifester et il s'écoule toujours un certain délai entre le moment où la toxine est sécrétée et l'apparition des premiers troubles engendrés: c'est la période d'incubation qui peut varier de quelques heures à plusieurs jours.

L'opinion la plus répandue est que le tétanos est un état d'hypertonie dont l'origine se trouve dans l'exagération des réflexes. Ceci est exact en ce sens que les excitations diverses qui parviennent aux centres médullaires prennent une part importante dans l'entretien de la contracture. Mais en réalité, la rigidité tétanique diffère des hypertonies réflexes véritables dont le type est la rigidité de décérébration.

H. Lenormant, expérimentant sur l'animal, a bien étudié la physio-pathologie de la contracture tétanique; voici en substance quelles sont ses conclusions :

Du point de vue myo-électrique, la contracture tétanique est due surtout à une activation permanente des muscles, accompagnée de courants d'action. Il s'agit donc d'un tétanos véritable, au sens physiologique du mot.

Cette activation musculaire est entretenue par des incitations venues de différents points du corps. Au début, les troubles étant peu intenses, il n'y a pas d'activation spontanée mais seulement une activité provoquée : tentative de mouvement volontaire, élon-

gation passive des muscles; c'est seulement lorsque les troubles s'exagèrent que l'activation peut exister en l'absence de toute excitation centripète.

Cette excitation est sous la dépendance de trois facteurs :

- muscle;
- centres nerveux;
- nerfs périphériques.

Facteur musculaire :

L'excitation du nerf intact produit une réponse musculaire anormale : en effet, surtout si le trouble est intense, un stimulus unique et bref est capable d'entraîner une série de secousses plus ou moins fusionnées, suivies d'un plateau, puis d'une décontraction lente.

D'autre part, la section du nerf — si elle diminue considérablement la rigidité tétanique — laisse persister un certain manque de souplesse se traduisant par un ralentissement de la décontraction; ceci paraît indépendant de la fatigue du muscle qui, par ailleurs, ne s'accompagne pas du point de vue électrique de courants d'action. Il semble donc qu'un certain degré de contracture s'associe à la tétanisation proprement dite, ce qui s'expliquerait par une altération de la contractilité propre de la fibre musculaire.

Facteur central :

C'est le plus important. L'étude de la chronaxie aux points moteurs montre que celui-ci passe par trois phases :

- une période de latence: pendant laquelle elle reste normale;
- une période de baisse : atteignant le tiers environ de la valeur normale;
- une période de chronaxie élevée: atteignant le triple environ de la valeur normale.

La baisse chronaxique datant de la deuxième période est sous la dépendance des centres nerveux : elle disparaît avec la section du nerf. Donc la toxine a une double action :

- centrale : excitante;
- périphérique : inhibitrice.

Les troubles centraux sont caractérisés par deux faits :

- diffusion considérable de la réponse réflexe;
- disparition, au cours de cette réponse, de tout phénomène d'inhibition.

L'excitation d'un nerf quelconque de la région tétanisée provoque, en effet, la mise en activité de tous les muscles atteints par

la contracture et même, dans le cas de tétanos expérimental localisé, la réponse peut déborder sur les muscles voisins indemnes.

Les délais des réflexes à chemin complexe sont réduits tout comme dans l'intoxication strychninique, ce qui s'expliquerait par une transmission extra-synaptique de l'excitation de la moelle.

Donc, selon H. LENORMANT, la toxine produirait un état d'hyperexcitabilité médullaire avec tendance à l'autorythmicité et à la réponse répétitive et ce, parce que la toxine tétanique atteint difficilement la moelle. Qu'elle l'atteigne aussi intensément que les nerfs périphériques, il s'installera alors une dégénérescence marquée avec hypoexcitabilité.

En résumé : hyperexcitabilité des centres, hyperréflectivité médullaire avec suppression de l'action inhibitoire des centres supérieurs.

Facteur nerveux périphérique :

Dans la troisième phase, la hausse chronaxique est sous la dépendance des troncs nerveux dont la chronaxie s'élève tellement qu'elle finit par masquer l'action centrale.

L'excitabilité du nerf est diminuée, ce qui correspond à une dégénérescence qui apparaît plus tôt que celle de la moelle, car les nerfs sont plus directement au contact du poison : si, expérimentalement, l'on n'emploie que de très petites doses de toxine, celle-ci n'atteint pas la moelle et la dégénérescence se cantonne aux nerfs.

En résumé : les troubles périphériques engendrés par la toxine sont caractérisés essentiellement par la dégénérescence des troncs nerveux. Le rôle de ces troubles dans la genèse de la rigidité est minime.

En définitive :

— muscle altéré;
— centres nerveux excités;
— nerfs périphériques inhibés.

Le rôle du système sensitif :

Il n'est pas encore très bien établi :

Le système sensitif se contenterait-il d'amener des excitations normales à une moelle hypersensible et répondant anormalement ?

La traversée du ganglion spinal, dans lequel LHERMITTE et LE MÉTAYER ont observé des lésions, amènerait-elle des modifications considérables ? auquel cas, un rôle plus important serait dévolu au système sensitif.

Anesthésie et contracture :

J. Keller a observé au cours de la narcose, même profonde, à l'éther, des courants d'action musculaires qui témoignent de la persistance de la contracture.

De même, H. Lenormant a constaté que la contracture persistait nettement chez le cobaye après anesthésie même profonde à l'uréthane.

Ces faits semblent infirmer — tout au moins en ce qui concerne la contracture locale du tétanos expérimental — l'opinion des classiques telle celle de Doyen et Courmont pour qui l'anesthésie influencerait la contracture.

PATHOGENIE

Les travaux de H. Lenormant font subir quelques remaniements à la conception physio-pathologique de la contracture tétanique.

Auparavant, avec Harvey, une place importante était réservée aux troubles périphériques : la contracture locale initiale était due à une atteinte des plaques motrices et les troubles médullaires diffus résultaient de l'action du poison transporté par voie sanguine vers la moelle.

Actuellement, les travaux de H. Lenormant font mettre, au contraire, l'accent sur les troubles centraux et semblent appuyer la conception du cheminement de la toxine le long des troncs nerveux, hypothèse déjà émise par Marie et Morax (1902).

Le déroulement de l'action peut se résumer ainsi :

La toxine tétanique, élaborée au niveau du foyer infecté, serait absorbée par les terminaisons nerveuses périphériques et s'acheminerait le long des troncs nerveux en suivant leurs cylindraxes dans le sens centripète, vers la moelle épinière et alors apparaissent les contractures, puis elle gagne le bulbe et enfin le cerveau. Descombey avait ainsi expliqué les tétanos expérimentaux généralisé et localisé, par la longueur des troncs nerveux: on sait que les grands animaux — cheval — ne font que des tétanos généralisés, alors que les petits animaux — souris — ne font que des tétanos localisés.

LES TROUBLES FONCTIONNELS ENGENDRES PAR LES CONTRACTURES

Les contractures sont capables d'engendrer des troubles fonctionnels variés, parfois très graves.

Troubles digestifs. — Le trismus, surtout, gêne tout au moins mécaniquement l'alimentation dès le début.

La dysphagie, ensuite, va croissant et la simple introduction des aliments dans la bouche du malade peut provoquer une crise convulsive, ainsi le malade n'arrivera même plus à avaler sa salive.

Très souvent s'installe une constipation tenace.

Enfin, il peut exister des crampes épigastriques très douloureuses.

Troubles respiratoires. — La dyspnée résulte de la gêne de la respiration par suite de la contracture des muscles intercostaux et des muscles élévateurs du thorax; elle s'exagère lors des paroxysmes et s'il s'y surajoute une contracture du diaphragme, l'asphyxie peut s'installer.

D'autres fois, ce sera un spasme glottique qui entraînera la mort.

Troubles urinaires. — Assez souvent, rétention urinaire nécessitant des sondages répétés et difficiles.

Toutes ces crises de contractures sont toujours très douloureuses. Au moment des paroxysmes, les secousses musculaires peuvent être si violentes qu'on a vu survenir des ecchymoses et des ruptures musculaires.

CHAPITRE II

LE CURARE

HISTORIQUE

Cette nouvelle arme thérapeutique que constitue le curare a été mise au point par les Américains.

On sait que c'est un extrait de différentes plantes toxiques utilisé depuis très longtemps par les Indiens comme poison de flèches.

Ce n'est qu'en 1897 qu'un chercheur anglais Boehm isola deux alcaloïdes du curare dont la composition était restée jusque-là méconnue. Il s'agissait de la levocurarine et de la tubocurarine.

En 1935, King isole une base quaternaire cristallisée : la dextro-tubo-curarine.

En 1941-42 enfin, Wintersteiner et Dortscher (U.S.A.) confirment l'origine végétale du curare en arrivant à extraire du Chondodendron Tomentosum, la tubocurarine et Wintersteiner ne tardait pas à en établir la formule chimique.

Il ne restait plus qu'une dernière étape à franchir : la synthèse chimique. Bovet et Fourneaux, en France, sont parvenus à synthétiser une substance assez éloignée de la tubocurarine mais possédant les mêmes propriétés curarisantes et doué d'un pouvoir toxique réduit.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Mais la composition exacte du curare lui-même est encore mal connue. Elle varie selon les échantillons qui arrivent en Europe; aussi, ses propriétés ne sont-elles pas constantes et sont sujettes à quelques irrégularités.

Action sur le muscle strié :

Par la voie digestive, les effets sont insignifiants, sa destruction dans l'organisme et son élimination étant plus rapides que son absorption.

Par la voie parentérale, surtout la voie intra-veineuse, il provoque une paralysie uniquement motrice.

Selon l'importance des doses injectées, il y a d'abord paralysie des muscles périphériques, puis avec des doses plus importantes : paralysie des muscles respiratoires, les muscles intercostaux d'abord, le diaphragme en dernier lieu, entraînant la mort par asphyxie.

Action sur le système nerveux central :

Selon Cohnberg R.E. qui expérimenta avec de l'intocostrin (chlorure d-tubocurarine cristallisé) sur la souris : l'injection en quantité suffisante produit une hyperexcitabilité et des convulsions cloniques en plus d'une curarisation partielle.

Avec des doses mortelles, l'animal succombe à l'asphyxie; celle-ci est attribuée en partie à la curarisation des plaques motrices périphériques et en partie à l'altération bulbaire : elle peut, en effet être enrayée par la néostigmine (action périphérique) ou par l'amytal sodique (action centrale).

La flaccidité et la diminution des mouvements spontanés manifestées par l'animal curarisé ne se transforment en paralysie neuro-musculaire complète que juste avant la mort.

Chez des animaux recevant un sédatif du système nerveux central en plus de l'intocostrin, le relâchement musculaire devient complet à un stade bien plus précoce que s'il n'y avait pas eu administration de sédatif.

Tout ceci montre bien que l'intocostrin *stimule le système nerveux central.*

D'ailleurs placé directement au contact des centres nerveux, le curare possède les mêmes effets excitants que la strychnine.

De même, pour Hartridge et West R., l'action assouplissante du curare n'est pas due à un effet sédatif du système nerveux central. Pour ces auteurs, l'action assouplissante résulte de deux actions : l'une curarisante, l'autre convulsivante, la première inhibant le système nerveux périphérique, la seconde semblable à celle de la strychnine, excitant le système nerveux central.

Deux actions, en somme, analogues à celles de la toxine tétanique.

Action sur le système nerveux autonome :

C'est une action paralysante dans le domaine du parasympathique, elle rend inefficace l'action du vague.

MECANISME DE L'ACTION

Déjà en 1865, les expériences de Cl. Bernard avaient montré qu'il s'agissait d'une déconnexion de la jonction neuro-musculaire, c'est-à-dire de la plaque motrice, nerf et muscle restant séparément excitables.

Plus récemment, reprenant cette question, L. Lapicque montrait que le curare n'agissait pas sur une très hypothétique plaque motrice mais qu'il élevait la chronaxie du muscle strié sans toucher à celle de son nerf; dès que l'hétérochronisme devient suffisant, l'influx nerveux ne passe plus : la paralysie motrice apparaît. En somme, au lieu de briser l'arc réflexe à la manière d'un bloc régional en interrompant la voie nerveuse, le curare empêchait les muscles eux-mêmes de répondre.

Actuellement, on pense que le curare bloquerait la conduction neuro-musculaire en agissant sur la transmission chimique de l'acétylcholine. On en donne comme preuve le rétablissement de cette conduction en faisant agir de l'ésérine ou de la prostigmine qui inhibent l'action de la cholinestérase.

APPLICATIONS CLINIQUES

L'essor thérapeutique du curare est récent. Burman en 1939 montre les avantages dans le traitement des états spastiques et dystoniques.

En 1940, Bennett l'utilise pour combattre les convulsions créées par le cardiazol en psychothérapie.

En 1942, Griffith et Jonhson l'emploient comme adjuvant de l'anesthésie générale.

On utilise actuellement en clinique les deux préparations suivantes :

— curarine-chlorid;

— surtout intocostrin (solution renfermant de la tubocurarine) dont la posologie est une unité par kilogramme de poids chez l'adulte et qui s'administre en injection intra-veineuse lente.

Dans certains états chroniques, pour éviter les injections continues, Schlesinger recommande l'emploi d'une suspension huileuse de tubocurarine s'administrant par la voie intra-musculaire. C'est la « tubocurarine-dépôt ».

A côté de ses indications majeures telles que :

— adjuvant de l'anesthésie générale;

— emploi en neurologie et en psychiatrie :

convulsivothérapie;
maladie de Parkinson post-encéphalitique;
chorée de Huntigton;
diagnostic de la myasthénie progressive;

— laryngoscopie et endoscopie, où les résultats obtenus sont parfois excellents, nous insisterons davantage sur l'emploi du curare dans le tétanos.

CURARE ET TETANOS

Il semble que ce soit un Français, JOUSSET, qui le premier, dès 1865, employa le curare dans le traitement du tétanos.

Tour à tour abandonné et repris — sa standardisation étant rendue difficile par sa composition irrégulière —, il faut attendre M. COLE (1934) et MITCHELL (1935) pour voir des cas de tétanos aigus traités par le curare.

« Le muscle tétanique ressemblerait à la fois à un muscle dénervé et à un muscle intoxiqué par l'ésérine », disait HARVEY en 1939 et ses expériences sur le tétanos expérimental le prouvaient. En effet :

— l'injection de curare abolit contracture, activité électrique et réponse répétitive avant de supprimer complètement l'excitabilité indirecte;

— l'injection d'acétylcholine détermine une réponse prolongée, parfois une double contraction comme dans un muscle après dégénérescence nerveuse;

— l'ésérine, qui donne à la contracture du muscle normal un aspect tétaniforme, ne modifie pas la réponse du muscle tétanique.

Et déjà, en 1936, R. WEST employait de façon systématique le curare dans le traitement des cas graves de tétanos. Voici la méthode utilisée dans treize cas et les résultats qu'il obtint :

L'auteur se sert de curarine diluée dans une solution de sérum salé qu'il administre en goutte à goutte intra-veineux continu à raison de 0 gr. 00025 de curarine par kilo de poids et par heure. Ce goutte à goutte est précédé d'une injection d'atropine. La séro-anatoxithérapie est pratiquée concurremment selon le mode classique. WEST remarque alors: « une faiblesse des muscles dépendant des nerfs crâniens doit être attendue comme le signe d'une curarisation partielle. Le malade se plaint de sa tête lourde, sa langue est inerte, de la diplopie apparaît. Le ptosis est généralement le premier signe extérieur de curarisation; dès son apparition, il faut réduire les doses de moitié. Un autre signe de curarisation est l'apparition de la respiration superficielle : la respiration costale cesse presque entièrement, la respiration abdominale diaphragmatique continuant régulièrement et sans effort. Il faut alors se méfier de la paralysie respiratoire ».

Les doses à utiliser doivent être bien observées, car une quantité trop élevée de produit entraîne des risques respiratoires, une quantité trop faible permettrait aux contractures de réapparaître.

Il n'est pas encore possible de dire combien de temps un goutte à goutte à la curarine peut être maintenu dans le traitement du tétanos; dans une observation de WEST, il a été continué durant vingt heures.

Ce traitement n'est pas incompatible avec une anesthésie légère à l'avertine. Le malade qui la reçut dormit bien pendant trois heures.

Si des spasmes dangereux se produisent, ils seront généralement du type respiratoire et surtout bronchique. Ceux-ci peuvent être dus au tétanos, *mais la curarine est elle-même capable d'engendrer des spasmes bronchiques et laryngés chez les animaux.* Et le cas signalé par West montre que cela peut être un danger réel pour l'homme : « Si soudain peut être le déclanchement du spasme que même si on l'attend et si les appareils sont prêts, il peut être difficile de le saisir. Une fermeture intermittente de la glotte se produit et un cathétérisme endotrachéal doit être immédiatement tenté pour donner de l'air au malade. »

Dans les cas sérieux de tétanos, un relâchement musculaire suffisant peut être incompatible avec l'arrêt de la respiration spontanée. La curarisation peut alors être augmentée et la respiration artificielle mise en œuvre.

Si le curare est utilisé en injection intra-veineuse au lieu de l'être en goutte à goutte, la contracture disparaît dans les deux minutes qui suivent l'injection et réapparaît une demi-heure après.

Résultats :

Les *avantages* conférés par le traitement curarique peuvent être appréciables. Le relâchement des contractures musculaires est certain : le trismus disparaît totalement, les muscles de la nuque, de la région lombaire, les muscles abdominaux ont perdu leur tension. Ce faisant, les douleurs s'estompent et un bien-être généralisé s'installe.

Coles, en 1945, a relaté un cas de guérison de tétanos grave obtenue grâce au curare, guérison qui ne devait pas être espérée étant donné les signes sombres du pronostic.

Mais les *inconvénients* sont nombreux :

— Le curare possède deux actions trop semblables à celles de la toxine tétanique. Le système nerveux central n'est-il pas excité et le système nerveux périphérique inhibé dans l'un et dans l'autre cas ? en somme *sommation des effets avec ceux de la toxine tétanique.*

— Il y a aussi *les difficultés de titrage* du produit qui ne paraît pas rigoureusement comparable à lui-même.

— *Les troubles respiratoires* engendrés sont dus à l'index thérapeutique peu élevé : la marge entre la dose utile qui permet d'obtenir un relâchement musculaire suffisant et la dose toxique qui paralyse la respiration est assez restreinte. Elle l'est encore davantage chez l'enfant. La dose toxique du curare se révèle par de l'irrégularité dans les mouvements respiratoires et de l'apnée. Beaucoup de malades sont particulièrement sensibles au curare en ce sens que l'action de ce produit sur le système nerveux central se traduit chez eux par une action sur la respiration qui devient

superficielle. Cette dépression respiratoire se caractérise par une paralysie intercostale complète et des mouvements superficiels et saccadés du diaphragme.

Il faut alors mettre immédiatement en œuvre la respiration artificielle pour traverser cette période de paralysie. Si celle-ci est peu marquée, une injection intra-veineuse de 1 à 2 cc. de la solution à 1 p. 2000 de prostigmine peut suffire à rétablir la respiration.

— Comme l'a montré expérimentalement Blume, le curare peut aussi engendrer une *tendance aux spasmes*. West l'avait bien remarquée sur ses malades puisqu'il leur administrait systématiquement de l'atropine avant d'injecter la curarine.

Il s'agit, en général, du spasme bronchique avec hypersécrétion, parfois spasme laryngé, pouvant entraver la mise en œuvre de la respiration artificielle et nécessitant l'introduction d'une sonde endotrachéale par laquelle on fait passer de l'air ou de l'oxygène.

— Des *troubles circulatoires* peuvent survenir, mais ils sont éphémères et disparaissent sans traitement. Toutefois, ils peuvent devenir intenses et réfractaires si le malade a un système cardio-vasculaire déjà déficient. En effet, une injection de curare à dose un peu élevée ou faite trop hâtivement peut provoquer une hypotension artérielle (Cullen).

Dans les cas où le traitement doit se prolonger, des troubles de collapsus circulatoire périphérique peuvent apparaître : cette réduction du volume du sang circulant peut dépendre d'un effet direct de relâchement de la musculature lisse artériolaire ou d'un relâchement musculaire étendu, avec diminution de la circulation veineuse de retour et abaissement du débit cardiaque.

— Enfin, le curare, *incompatible avec les barbituriques*, nécessite de grandes précautions s'il leur est associé.

— Les *contre-indications* à l'emploi du curare sont nombreuses :

On évitera de l'utiliser chez les sujets âgés, cachectiques, chez ceux présentant des tares rénales, cardio-vasculaires, hépatiques ou pulmonaires.

En résumé, l'emploi du curare dans le traitement du tétanos ne correspond pas à la réalité physio-pathologique de la contracture. Par ailleurs, ses dangers, on le voit, sont nombreux et parfois très graves, ses contre-indications sont multiples, aussi des recherches ont-elles été entreprises en vue de trouver des corps possédant ses propriétés curarisantes, mais dépourvus de ses inconvénients.

CHAPITRE III

CURARISANT DE SYNTHÈSE

C'est au cours de l'année 1946 que deux chercheurs anglais, BERGER et BRADLEY, procédant à une investigation étendue sur les propriétés chimiques et pharmacologiques des esters-α-substitués du glycérol, ont noté qu'il y en avait parmi eux, capables de provoquer une paralysie ou un relâchement musculaire très marqué. Leurs recherches portèrent sur 143 dérivés parmi lesquels l'un d'eux s'est révélé le plus puissant et le moins toxique grâce à son index thérapeutique élevé.

PROPRIETES PHYSIQUES

Ce curarisant synthétique se présente sous forme de cristaux incolores, à point de fusion : 70° C.

Sa solubilité dans l'eau à 22° est de 1 gr. 09 pour 100 cc., mais on peut obtenir des solutions sursaturées relativement stables en refroidissant des solutions préparées à des températures plus élevées. L'urée et ses dérivés — en particulier l'éthyl-urée — augmentent beaucoup sa solubilité dans l'eau.

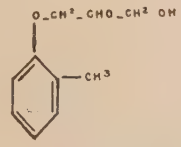
Les solutions sont stables et non affectées par la lumière, l'air, le froid, les acides dilués et les alcalis.

Elles peuvent être stérilisées par la chaleur et la filtration et sont compatibles, si on les mélange avec des solutions de chlorure de sodium, de glucose et des dérivés des acides barbituriques et thiobarbituriques.

PROPRIETES CHIMIQUES

C'est un éther α-substitué du glycérol :

α-β-dihydroxy-γ (2 méthylphénoxy) propane dont la formule développée est la suivante :



BERGER et BRADLEY ont montré que le groupe

O-CH²-CHO-CH²OH

est nécessaire pour obtenir la résolution musculaire.

Il est intéressant, d'autre part, de noter qu'il peut exister dans des molécules relativement simples des propriétés curarisantes aussi intenses que celles manifestées par la *d*-tubocurarine naturelle.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Absorption et élimination :

Berger et Bradley, expérimentant sur l'animal, montrèrent que « la drogue fut bien absorbée du sang, des muscles, des tissus sous-cutanés, de la cavité péritonéale, de l'estomac, du rectum et put effectivement être administrée par quelques-unes de ces voies ».

Dans l'organisme, le produit est rapidement métabolisé ou transformé en un composé physiologiquement inactif : en effet, l'urine prélevée à des lapins injectés par de fortes doses, ne produit pas de paralysie chez la souris.

Il ne possède pas d'action cumulative et ne donne pas lieu à de l'accoutumance : une dose minimum active administrée chaque jour à la souris produit toujours le même effet.

Toxicité :

Ce corps est peu toxique et il possède une bonne marge de sécurité : des doses de 0 gr. 350 par kilo/poids furent tolérées par le lapin, si elles sont injectées en 30 minutes.

— La dose léthale 50 % chez la souris par voie péritonéale est de 0 gr. 610 par kilo.

La dose paralysante de 0 gr. 178 par kilo.

— Par voie intra-veineuse : la dose léthale est de 0 gr. 322 par kilo; la dose paralysante de 0 gr. 150 par kilo (injections faites en 1 minute).

Avec des doses toxiques, la mort se produit par arrêt respiratoire. Le cœur continue généralement de battre après que la respiration a cessé.

Toxicité chronique :

Des rats en période de croissance auxquels on administra pendant deux mois un régime contenant 2 % de curarisant, ont survécu et ont continué de croître normalement.

Aucune lésion macroscopique ou microscopique des organes ne fut observée, si ce n'est que le tiers des animaux présentait des calculs de la vessie et des petits abcès des glandes sous-maxillaires.

Action sur le muscle strié :

Les expériences de BERGER et BRADLEY ont montré que :

« L'injection intra-veineuse de 0 gr. 010 ou 0 gr. 012 par kilo « à des lapins produit le signe de la « tête tombante » employé « pour la standardisation de certaines préparations du curare.

« L'injection intra-veineuse de 0 gr. 050 par kilo produit une « paralysie complète apparaissant 10 secondes après la fin de l'in- « jection. L'animal, quoiqu'incapable de se déplacer, donne « l'impression d'être conscient. Les muscles du squelette sont « flasques. La respiration est régulière, principalement diaphrag- « matique et d'un taux légèrement augmenté. La moitié postérieure « de l'animal est restée plus longtemps paralysée que la moitié « antérieure.

« Les lapins ont récupéré leur puissance musculaire 7 minutes « environ après la fin de l'injection et n'ont montré aucun symp- « tôme fâcheux soit immédiatement, soit plus tardivement.

« L'injection de doses plus importantes produit une paralysie « de plus longue durée.

« Les doses les plus fortes tolérées par l'injection intra- « veineuse rapide furent de 0 gr. 100 par kilo environ.

« Si l'injection dure 2 minutes, des doses de 0 gr. 200 par « kilo sont bien tolérées.

« Si l'injection se fait sur une période de 30 minutes, les doses « bien tolérées peuvent être de 0 gr. 350 par kilo. »

En résumé : relâchement musculaire complet dont la durée est augmentée avec l'importance de la dose injectée;

— aucune action importante sur les muscles respiratoires;

— aucun effet sur le tonus musculaire intestinal.

Action sur le système nerveux central :

ENCÉPHALE : Sur l'homme, les essais de F. BARNETT-MALLINSON montrent que l'injection d'environ 0 gr. 013 de curarisant par kilo de poids du corps d'un sujet conscient ne produit aucun effet narcotique.

Chez un autre sujet, l'injection de 0 gr. 027 par kilo a provoqué une certaine faiblesse des muscles des membres et le relâchement abdominal complet sans anesthésie. Le sujet n'eût aucune difficulté à parler et à commenter lui-même les symptômes qu'il ressentait.

Cette absence de narcose chez les êtres humains s'explique par la faiblesse relative des doses employées. Il faut en effet 0 gr. 200 à 0 gr. 300 de curarisant par kilo pour produire la narcose chez les animaux; ceci montre par ailleurs que la marge de sécurité est bonne.

Donc ce curarisant de synthèse n'est pas un anesthésique général puisqu'il ne semble pas agir sur le cerveau (il n'affecte pas la conscience) et que, d'autre part, il ne produit jamais d'excitation prénarcotique.

Mais il est capable de potentialiser les effets des barbituriques sur l'anesthésie : l'injection simultanée d'une dose inactive de curarisant synthétique et d'une dose inactive de barbiturique soluble, engendre une narcose profonde sans excitation au stade prénarcotique, narcose s'accompagnant d'un relâchement musculaire complet.

Il peut aussi, s'il est administré à petites doses, augmenter la profondeur et la durée d'une anesthésie. Il en supprime les spasmes et les fibrillations musculaires disparaissent.

Il influence peu le cerveau moyen, ce que prouve son antagonisme faible envers le leptazol.

Moelle : Administré à doses insuffisantes pour produire la paralysie, le curarisant de synthèse a une action antagoniste très nette vis-à-vis des convulsions provoquées par la strychnine.

Par ailleurs, la paralysie qu'il provoque voit sa durée diminuée si l'on pratique une injection intra-veineuse de strychnine. La strychnine se montre en quelque sorte comme son antidote.

Cet effet puissant contre les convulsions strychniniques — puissant car il est obtenu avec des doses non paralysantes — suggère que le produit exerce une action dépressive sur l'excitabilité réflexe du cordon spinal.

En résumé : à doses faibles : action dépressive médullaire;

— à doses plus élevées : dépression des centres nerveux même supérieurs.

Action sur le système nerveux périphérique :

En applications locales, ce curarisant de synthèse diminue l'excitabilité du nerf : c'est donc un anesthésique local.

Une instillation sur la cornée du lapin avec une solution à 0,1 % amène l'abolition du réflexe de clignotement.

Une injection sous-cutanée provoque les mêmes résultats que ceux obtenus avec la novocaïne.

Action sur la pression sanguine et la respiration :

Les animaux qui ont été complètement paralysés par le curarisant synthétique continuent à respirer spontanément et se remettent de ses effets sans l'aide de la respiration artificielle.

A doses plus importantes, il y a baisse du nombre mais augmentation en profondeur des mouvements respiratoires; retour à la normale en quelques minutes. La pression sanguine s'abaisse.

Des doses léthales entraînent une paralysie du diaphragme et la mort par paralysie respiratoire. Le diaphragme est donc le dernier des muscles à être paralysé. A cet égard, le curarisant synthétique diffère du curare qui produit difficilement une paralysie musculaire complète sans arrêt de la respiration (COHNBERG).

MODE D'ACTION DANS LE TETANOS

Ses propriétés pharmacologiques sont telles que le curarisant synthétique est capable d'intervenir efficacement dans le traitement du tétanos.

Ses effets favorables se feront sentir au niveau des nerfs sensitifs périphériques, surtout au niveau des centres nerveux médullaires, et peut-être aussi au niveau des muscles striés.

Il diminue l'excitabilité des *nerfs sensitifs périphériques* et puisque ce sont eux qui transmettent à la moelle toutes les excitations périphériques qui sont à l'origine chez les tétaniques des crises de contractures paroxystiques, on peut espérer une diminution de fréquence et de l'intensité de ces crises.

Mais l'action la plus importante est celle exercée au niveau des *centres nerveux*. En effet, à doses convenables, cette action se traduit par une diminution de l'excitabilité réflexe médullaire. Ceci a été démontré expérimentalement avec la strychnine dont les effets sur les centres nerveux ressemblent fort à ceux engendrés par la toxine tétanique.

Ainsi donc, sans troubler la conscience, le curarisant diminuera la diffusion considérable d'une excitation périphérique. Curarisant et toxine tétanique sont antagonistes.

Au niveau des *muscles striés* :

Cliniquement, il détermine le relâchement de tous les muscles striés.

Du point de vue physio-pathologique, la mesure de la chronaxie pratiquée aux différents points moteurs (masseter, vaste interne de la cuisse) montre que :

— son taux s'abaisse lors de la contracture tétanique;

— il est relevé et ramené à la normale dès qu'il est pratiqué une injection intra-veineuse de produit synthétique (Cf. observ. n° 1).

L'action dépressive exercée sur les centres nerveux suffit-elle à expliquer ce rétablissement ?

Etant donné l'antagonisme prostigmine-curarisant, moins marqué certes que pour le curare, ne faut-il pas voir là une action type curare s'exercer sur la jonction myo-neurale? et cette inhibition de la cholinestérase influant sur le mécanisme de transmission chimique de l'acétylcholine se surajouterait dès lors à l'action centrale dépressive.

Quelle est l'action exercée sur la contractilité de la fibre musculaire elle-même? Autant de problèmes qu'il serait fort intéressant d'éclaircir.

AVANTAGES

Sur le curare :

Ce n'est *pas un substituant du curare :* ni la prostigmine, ni l'ésérine, qui sont antagonistes du curare, n'arrivent à abolir les effets des doses mortelles expérimentales, ce qui suggère que le mode d'action n'est pas tout à fait le même.

Alors que le curare agit sur la jonction myo-neurale et a des effets excitants sur le système nerveux central, le produit de synthèse a une action qui relève essentiellement de la dépression des réflexes médullaires : le premier cumulera ses effets avec ceux de la toxine tétanique, le second les combattra.

Par ailleurs, le curarisant ne présente pas les inconvénients qu'offre le curare. En effet :

Les résultats obtenus sont *constants;*

L'*index thérapeutique est plus élevé :* des doses de 0 gr. 007 à 0 gr. 028 par kilo sont bien supportées, il fallait s'y attendre puisque les animaux peuvent tolérer des doses de 0 gr. 200 à 0 gr. 300 par kilo. Donc :

Pas de troubles respiratoires : le relâchement musculaire total peut être obtenu par l'usage prudent du curare, mais avec une dose voisine de celle qui produit la paralysie du diaphragme. Le curarisant, au contraire, produit ce même relâchement avec des doses qui ne risqueront pas d'affecter la respiration. Il ne se produit pas, enfin, aux doses usuelles, de paralysie intercostale.

Pas d'effets spasmogènes : ni bronchospasme, ni laryngospasme qui sont susceptibles de se manifester lors de l'emploi du curare. Il ne se produit jamais d'hypersécrétion bronchique ou salivaire.

Pas de troubles circulatoires : L'hypotension artérielle, si elle existe, est tout à fait transitoire. Mallinson a utilisé ce curarisant chez des malades atteints d'insuffisance aortique ou d'insuffisance mitrale sans rencontrer d'inconvénients.

Toutefois, Pugh, Enderby ont signalé qu'après l'injection intra-veineuse, il pouvait se produire une hémoglobinémie et ces auteurs citent trois cas d'*hémoglobinurie* dont la fréquence est réduite, étant donné le seuil élevé d'excrétion rénale pour l'hémoglobine. Ces accidents seraient évités par l'usage du produit à une dilution d'au moins 1 p. 100.

Enfin, contrairement au curare, l'emploi d'un mélange *curarisant-barbiturique* reste possible.

Le curarisant synthétique pourra donc se substituer avantageusement au curare dans ses emplois.

Sur les anesthésiques généraux :

Le relâchement musculaire peut être obtenu chez les malades conscients. Le curarisant ne possède pas les désavantages inhérents à l'emploi des anesthésiques généraux. Par ailleurs, il a été vu que, tout au moins expérimentalement, des courants d'action musculaires, témoins d'une certaine persistance de la contracture, subsistaient lors de la narcose (KELLER).

Sur les autres sédatifs employés dans le tétanos :

Le curarisant a l'avantage d'agir efficacement et rapidement. Le relâchement musculaire est obtenu d'emblée et totalement : ce qui permet d'en retirer sur-le-champ tous les avantages (alimentation du malade). De la même façon, si l'introduction de l'aiguille, lors de la piqûre, est capable d'engendrer un paroxysme, celui-ci aura disparu avant même que l'injection soit terminée.

DESCRIPTION DE LA METHODE EMPLOYEE

Voies d'introduction et posologie :

La posologie varie selon la voie d'introduction, selon la musculature du sujet et selon sa susceptibilité individuelle.

La voie intra-veineuse représente la voie d'élection.

Pour un sujet de musculature moyenne, pesant 60 kg environ, la dose utile est en général de 1 gr. par injection, ce qui suffit à obtenir le relâchement musculaire désiré. L'injection doit être poussée lentement en une minute. L'injection intra-veineuse peut être répétée 2 à 3 fois par 24 heures. Encore qu'on ait pu administrer 6 gr. de produit en 24 heures, il est judicieux d'opérer par petites doses fractionnées de l'ordre de 0 gr. 250 à 0 gr. 500 en observant après chaque injection le résultat obtenu : le test d'action du curarisant peut être, par exemple, le relâchement du trismus; il faudra rechercher au cours des injections, une légère diminution de l'amplitude respiratoire dont l'existence et la précocité d'apparition renseignent sur la sensibilité du malade vis-à-vis du curarisant.

Les doses à injecter seront moindres si une médication par les barbituriques a été associée.

L'injection intra-veineuse de 1 gr. de produit provoque une curarisation durant de 20 à 35 minutes. C'est pour essayer d'avoir des effets plus durables que d'autres voies d'introduction ont été envisagées.

La voie intra-musculaire.

Par cette voie, le curarisant est bien toléré et peut alors être utilisé à des doses plus élevées. L'action curarisante ne se manifeste que 10 à 15 minutes après l'injection. Mais les effets sont moins nets et moins constants que dans la voie intra-veineuse.

Ce mode d'injection sera de préférence indiqué dans les formes les moins graves de tétanos : tétanos localisé (à forme monoplégique par exemple) ou tétanos céphalique sans paralysie faciale.

La voie rectale.

Par cette voie, le curarisant peut être administré, soit dans un lavement anesthésique, au rectanol par exemple, soit sous forme de suppositoires. Ceux-ci provoquent une action curarisante inconstante et tardive. Leur seul avantage réside dans leur utilisation pratique et sans danger, même dans des mains inexpertes.

Afin d'obtenir un relâchement musculaire suffisant et de plus longue durée possible, nous avons essayé de combiner plusieurs voies :

Par exemple : une injection intra-veineuse de 0 gr. 50 pour déclencher l'effet curarisant que nous avons essayé d'entretenir soit par des suppositoires : 3, répartis dans la journée, ou par des injections intra-musculaires : 3 également. (Cf. observ. n°° 1 et 4.)

Il n'existe pas de curarisant de synthèse en suspension huileuse analogue à celle qui a été pratiquée avec la tubo-curarine (« Tubo-curarine-dépôt »).

Goutte-à-goutte intra-veineux :

Il est rationnel de l'envisager, étant données la bonne marge de sécurité et la destruction rapide du produit dans l'organisme, afin d'obtenir un relâchement musculaire de longue durée, sinon continu. Il ne nous a pas été donné d'essayer un tel mode d'administration qui trouve ses indications dans les cas de tétanos graves à paroxysmes subintrants.

L'autre avantage qu'offrirait cette méthode serait la disparition des cas d'hémoglobinurie car les effets hémolytiques n'existent pas si le curarisant employé est dilué dans un solvant à la concentration d'au moins 1 %.

Enfin, de cette façon, il est procédé aussi à la réhydratation du malade.

Il serait possible, dans un cas de tétanos généralisé suraigu, d'essayer la méthode suivante :

Toutes les 6 heures, 1 gr. de curarisant synthétique dilué dans 100 cc. de sérum salé isotonique seront injectés dans une veine du pli du coude en goutte-à-goutte intra-veineux continu à raison de 20 gouttes environ par minute. Ce qui nécessiterait simplement un appareillage de goutte-à-goutte avec réservoir et un compte-goutte gradué spécialement.

La position du bras sera rendue moins fatiguante par sa mise en place dans une gouttière le maintenant à 30°.

Précautions à prendre :

Il convient d'être prudent lorsque les malades présentent une *tare rénale* importante et de n'injecter alors que des doses réduites.

Cependant, F. Barnett-Mallinson a employé le curarisant synthétique chez des sujets âgés ayant une insuffisance rénale fonctionnelle sans observer aucun accident.

D'une façon générale, il faut surveiller et faciliter la diurèse.

Une dépression circulatoire périphérique, se manifestant par une certaine pâleur du visage, peut apparaître sans que, pour autant, la *pression artérielle* accuse un fléchissement notable, les grands hypotendus seront donc particulièrement surveillés.

Enfin contrôler la *respiration* afin que, dans les cas exceptionnels où l'on pourrait craindre une gêne aux mouvements du diaphragme, on puisse s'y opposer par la respiration artificielle ou par une ou deux injections intra-veineuses de 1 cc. de la solution à 1 p. 2.000 de prostigmine, associées aux analeptiques respiratoires habituels, ou mieux encore par des injections intra-veineuses de strychnine.

Aucun de ces signes d'intoxication n'a été noté chez les tétaniques traités par le curarisant de synthèse, ce qui peut laisser croire que des doses supérieures à celles qui ont été administrées pouvaient être tolérées.

Thérapeutiques associées :

Le traitement habituel du tétanos, représenté par la séro-anatoxithérapie a été appliqué dans tous les cas. Soit, à quelques nuances près :

200.000 unités de sérum anti-tétanique (une moitié par la voie sous-cutanée, l'autre par la voie intra-musculaire).

1 cc. d'anatoxine dès le premier jour, continuée en général tous les quatre jours en augmentant progressivement.

Aucun traitement local n'a dû être employé.

La pénicilline, lorsqu'elle a été utilisée (observ. N°s 4 et 5) n'a apporté, semble-t-il, aucun changement dans l'évolution normale de la maladie.

Aucun autre médicament n'a été employé de quelque façon concuremment à nos essais, si ce n'est du sirop de chloral.

L'hydratation fut assurée par tous les moyens.

L'isolement, le calme, l'obscurité ont été respectés dans tous les cas.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

(MM. Bénard, Rambert, Buhot)

Mme Le ..., 32 ans, entre le 20-8-47 parce qu'elle est atteinte d'un trismus évident qui dure depuis 12 jours.

Un peu plus d'un mois auparavant, la malade s'était piquée avec une aiguille au pouce droit provoquant en peu de temps un panaris qui guérit bien au bout de 8 jours.

Au début, simple gêne à l'ouverture de la bouche, périodique et non douloureuse, la contracture s'est ensuite exagérée et généralisée.

Le 20-8-47 : Le trismus non douloureux spontanément, le devient dès qu'on tente l'ouverture de la mâchoire. Il n'est pas très serré mais il est invincible, ce qui entrave l'alimentation qu'on ne pratique qu'en introduisant à la petite cuiller des aliments liquides entre les arcades dentaires.

Pendant le sommeil, la malade se plaint de se mordre la langue.

Autant que l'examen puisse en juger, il n'y a pas de lésions dentaires ou pharyngiennes qui expliquent ce trismus, pas d'adénophaties cervicales.

Les autres contractures sont plus discrètes; les commissures des lèvres sont attirées vers l'extérieur dès que la malade veut parler ou ouvrir la bouche. La nuque est raide, en orthotonos, les tentatives de flexion passive en sont douloureuses.

Le rachis également est contracturé et l'on peut aisément glisser l'avant-bras sous la région lombaire.

Les membres, surtout inférieurs, sont contracturés en extension, leur flexion est pénible et douloureuse.

Il semble que la contracture prédomine à droite. La malade ne se plaint pas à son entrée de paroxysmes douloureux. Les réflexes tendineux sont vifs, légèrement polycinétiques, non diffusés.

Le réflexe cutané plantaire est normal.

Les réflexes abdominaux sont normaux.

Il n'y a aucune diminution de la force musculaire.

L'état général est peu touché, la température oscille entre 37° 6 et 38°; le pouls est rapide à 100.

La malade se plaint d'une constipation qui nécessitera de fréquents lavements.

Respiration normale au rythme de 18 par minute.

Examen viscéral négatif.

Enfin, on retrouve la trace de la tourniole du pouce droit en état de cicatrisation parfaite.

L'examen gynécologique est négatif.

En somme, tableau de tétanos bénin avec contractures peu intenses, sans paroxysmes, sans température bien élevée ni troubles végétatifs, à incubation et installation lente.

La thérapeutique appliquée aussitôt consiste en l'injection de 1/2 cc. d'anatoxine tétanique suivie une heure après de l'injection, avec les précautions d'usage, de la dose unique de 250.000 unités de sérum antitétanique purifié de l'Institut Pasteur.

Les injections d'anatoxine seront répétées le 3e et le 5e jour (1 cc.), le 8e, 11e, 14e, 22e et 29e jour (2 cc.).

Le traitement est complété par l'administration de 0 gr. 20 de gardénal au courant de la journée, de 0 gr. 10 de sonéryl et d'une cuillerée à soupe de sirop de chloral dans la soirée.

Les jours suivants : si la température s'abaisse à la normale, les contractures ont une légère tendance à s'accentuer et surtout, trois à quatre fois par jour, apparaissent des paroxysmes douloureux durant dix minutes environ.

La malade se plaint d'insomnie, l'alimentation est difficile.

C'est le 25-8-47 qu'est tentée l'administration de curarisant de synthèse.

Administrée par voie intra-veineuse, à la dose de 1 gr. l'injection est poussée lentement, en 30 secondes environ.

L'effet est spectaculaire : dès la fin de l'injection, la malade signale une sensation de bien-être due au relâchement de ses contractures.

Le trismus se relâche : alors qu'il ne permettait que l'introduction oblique et incomplète d'un crayon, il est facile d'introduire normalement un gros tube à essais.

La nuque se fléchit incomplètement mais très nettement; le rachis se relâche; la flexion active et passive des membres inférieurs est facile et non douloureuse.

Parallèlement, on observe une réaction vaso-motrice de la face avec rougeur contemporaine de la fin de l'injection.

La respiration garde le même rythme, mais son amplitude est nettement accrue.

Le pouls n'est pas accéléré.

Malheureusement, ces effets sont très transitoires; le relâchement maximum immédiat ne dure que 15 minutes environ, puis les contractures réapparaissent rapidement, en dix minutes au plus. Et vingt-cinq minutes après l'injection, la malade se retrouve exactement dans le même état.

Les essais effectués en vue de prolonger l'action de la drogue par une injection intra-musculaire de 1 gr., soit faite en même temps, soit faite dix minutes après l'injection intra-veineuse, ou par administration de suppositoires ont été des échecs.

Il n'a pas été tenté de réinjecter par voie intra-veineuse la même dose au bout d'un quart d'heure par crainte d'effets toxiques chez un malade somme toute dans un état peu alarmant.

Il a été pratiqué seulement une injection intra-veineuse bi-quotidienne pendant cinq jours, faite à l'heure des repas et permettant une alimentation facile et sans douleur, puis une injection quotidienne seulement pendant huit autres jours.

L'effet sur l'évolution générale des contractures paraît impossible à apprécier.

A partir du 29-8 : les contractures ont spontanément et très lentement diminué. Les paroxysmes ont disparu. La malade s'est alimentée plus facilement et a mieux dormi. Mais c'était là l'évolution attendue de son tétanos bénin.

Le 12-9 : les contractures sont très atténuées, l'alimentation ne nécessite plus l'administration du curarisant.

L'examen neurologique pratiqué (M. Baudoin) est négatif, mise à part la découverte d'un signe de Rossolino bilatéral isolé.

Des recherches chronaximétriques sont entreprises ce jour par M. G. Bourguignon (Laboratoire de recherches d'électrophysiologie de la Salpêtrière). Voici quels en sont les résultats :

1° *Avant curarisation :*

	Rhéobase	Chronaxie	ÉTAT DU MUSCLE	CHRONAXIE NORMALE	OBSERVATIONS
Masseter droit point moteur..	5 m A 5 m A	0σ, 33 0σ, 34	Trismus moyen, plus marqué à droite.	0σ,40 à 0σ,70	La chronaxie a diminué de moitié environ.
Vaste interne de la cuisse droite point moteur..	5 m A	0σ, 04	Contracture modérée, plus marquée à droite.	0σ,06 à 0σ,12	d°

Donc la contracture tétanique se manifeste par une baisse de la chronaxie atteignant la moitié environ de la valeur normale.

2° A 16 h. 35, injection intra-veineuse de 1 gr. curarisant synthétique dans une veine dorsale de la main gauche, amenant dès la fin de l'injection un relâchement du trismus et de la contracture des membres inférieurs.

3° 16 h. 37 : *début des recherches chronaximétriques.*

	Rhéobase	Chronaxie	ÉTAT DU MUSCLE	CHRONAXIE NORMALE	OBSERVATIONS
Masseter droit point moteur..	3 m A	0σ, 55 (à 16h39')	Trismus détendu.	0σ,40 à 0σ,70	Chronaxie normale
Vaste interne de la cuisse droite point moteur..	4 m A	0σ, 08 (à 16h44')	Contracture diminuée.	0σ,06 à 0σ,12	d°

Donc retour rapide des chronaxies à leur valeur normale, dès la curarisation entreprise.

La malade quitte le service, guérie, le 18 septembre 1947.

OBSERVATION N° 2

(Recueillie dans le service de M. le Professeur Mouquin.)

M. Pr..., 54 ans, maçon, entre le 31-8-47, venant d'un service de neuro-chirurgie où il avait été admis à la suite d'une syncope produite au cours d'un nettoyage d'oreilles pour otite chronique droite.

Après la syncope, s'était installée une paralysie faciale droite depuis le 20-8; cette paralysie s'est aggravée progressivement et un trismus apparut, évoluant en s'aggravant lui aussi.

Le 1-9-7 : le trismus est très serré, gênant l'interrogatoire car le malade parle difficilement.

Les muscles abdominaux sont également contracturés surtout à droite.

Les membres sont souples.

Il existe une paralysie faciale avec ptosis du côté droit.

Examen neurologique : réflexes vifs, diffusés, polycinétiques, pas de Babinski.

L'état de déshydratation est manifeste, la dyspnée continue : 24 respirations par minute, superficielles.

Diurèse normale.

Bruits du cœur assourdis. T.A. : 14-9. Pouls : 108.

La température va osciller tout le long de la maladie entre 38° et 39°.

Examens complémentaires :

Glycémie : 1,15 ‰.
Urée sanguine : 0,55 ‰.
BW : négatif.
La formule sanguine : G.R. : 4.540.000
G.B. : 16.600
poly : 89 %
lympho : 7
mono : 4
avait fait discuter l'hypothèse d'abcès au cerveau.

En somme, tableau de tétanos céphalique de Rose avec des signes de pronostic grave : température élevée, pouls rapide, état de déshydratation marquée, dyspnée accusée.

La thérapeutique aussitôt mise en œuvre consiste en :

— une injection de sérum antitétanique : 150.000 unités;
— anatoxine : 2 cc., répétée 4 jours après : 3 cc.;
— ouabaïne : I.V. tous les jours;
— goutte-à-goutte glucosé rectal.

Le 3-9-47 : L'examen du L.C.R. montre :

Cellule de Nageotte	0,3 élément par mm³.
Albumine	0,30.
Culot	rares lymphocytes; pas de B.K.
Benjoin	00000 2221 000 0000

Le traitement par curarisant de synthèse est entrepris ce jour. L'injection I.V. lente de 1 gr. de produit, provoque un relâchement total du trismus ainsi que celui de tous les muscles de la paroi abdominale. Le malade « se sent bien ». L'effet ne dure pas plus d'une 1/2 heure.

L'injection est répétée 5 fois durant le jour et la nuit aux heures suivantes : 2 h., 12 h., 15 h., 18 h., 21 h.; soit en tout 5 gr.

Les mêmes résultats sont obtenus après chaque injection.

Le 4-9-47 : 1 injection à 12 h.; 1 injection à 18 h. : mêmes résultats.

Le 6-9-47 : 2 injections de gardénal sodique.

Arrêt du curarisant de synthèse.

Le 7-9-47 : Mort dans la nuit. Sans aucun signe d'asphyxie.

OBSERVATION N° 3

(Malade traité dans le service de M. le Professeur Mollaret.)

M. De..., 28 ans 1/2, modéliste, entre le 21-9-47 avec le diagnostic de tétanos chronique généralisé.

Le début semble remonter à 8 jours où, lors d'une bagarre, le malade reçut un coup de poing sur la lèvre supérieure, provoquant ainsi une plaie qui, par la suite, a cicatrisé normalement.

5 jours après, se manifeste une difficulté à l'ouverture de la bouche, difficulté qui s'est accrue progressivement et ainsi après 4 jours, le trismus est très serré.

Par ailleurs, la contracture s'est étendue vers les muscles de la nuque, du thorax, de l'abdomen et des lombes.

Le 21-9-47: Le matin apparaissent les premières crises de contracture paroxystique déclenchées par la moindre excitation sensorielle ou seulement par la parole, tout mouvement de la tête et du thorax.

Ces paroxysmes douloureux prédominent aux masseters, aux sterno-cleido-mastoïdiens et aux pectoraux.

Dès son entrée à l'hôpital, à 23 h., le malade reçoit :

1 cc. anatoxine tétanique.

80.000 unités de sérum antitétanique.

4 gr. de chloral.

A noter qu'en 1935, à la suite d'une chute de bicyclette, le malade avait eu du sérum antitétanique et que, par ailleurs, il a été vacciné dans l'armée en 1939.

Le 22-9-47 : Malade calme, un léger rictus aux lèvres. Le trismus est très serré et les muscles para-vertébraux sont aussi contracturés.

Les membres sont souples.

Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs, polycinétiques aux membres inférieurs, normaux aux membres supérieurs.

Le réflexe cutané plantaire est normal.

La température n'a jamais dépassé 38° et le pouls est régulier à 70.

Une nouvelle injection de 80.000 unités de sérum antitétanique est pratiquée ce jour; 2 cc. anatoxine de Ramon le lendemain.

Le 3-10-47, est institué le traitement par curarisant de synthèse.

L'injection intra-veineuse lente de 1 gr. de produit amène les résultats déjà observés chez les autres malades :

Réaction vaso-motrice de la face contemporaine de l'injection et fugace; trismus complètement relâché une minute après la fin de l'injection. Le malade se sent bien, mais las; il s'asseoit facilement, sa nuque est souple; on alimente le malade pendant cette période.

— 35 minutes après, le trismus commence à se resserrer, la nuque est encore souple.

— 40 minutes après, les contractures ont repris leur intensité antérieure.

Avant et après l'injection, les résultats suivants étaient les mêmes :

T.A. : 15/11.
20 respirations par minute, leur amplitude est augmentée.
Pouls régulier à 80.

Le 4-10-47 : Devant l'évolution bénigne et progressive vers la guérison, nous arrêtons les injections par voie intra-veineuse et entreprenons le traitement par les suppositoires.

Le malade en reçoit 3 dans la journée : à 11 h., 16 h., 21 h., soit 3 gr. 75 de produit actif en tout. Les effets produits sont quasi insignifiants.

Les jours suivants, l'amélioration n'a cessé de se faire sentir, sans aucune médication.

Le malade sort guéri le 11 octobre 1947.

OBSERVATION N° 4

(Malade traité dans le service de M. le Professeur Mollaret.)

M. Va..., âgé de 20 ans, étudiant, entre le 1-10-47, pour un trismus et des contractures du tronc.

On retrouve dans ses antécédents, une plaie au genou survenue le 9 septembre, qui a guéri normalement. Le sujet n'a pas été vacciné contre le tétanos.

16 jours après, apparaît un trismus qui s'est exagéré progressivement; la contracture a gagné en quelques jours les muscles du dos, puis ceux du tronc et enfin ceux des membres inférieurs et ceux des membres supérieurs.

Le 29-9 apparaissent les crises paroxystiques douloureuses et généralisées; elles sont provoquées par la moindre excitation extérieure et le moindre mouvement.

La température est normale, le pouls régulier à 65.

Le 1-10-47 : L'examen décèle un trismus permanent, fermant incomplètement la bouche, douloureux, gênant beaucoup l'alimentation.

Par ailleurs, contracture des muscles de la nuque, des lombes, de l'abdomen; pas de contractures aux membres.

Les réflexes ostéo-tendineux des membres inférieurs sont vifs et polycinétiques.

Les réflexes cutanés sont normaux.

Pas de Babinski.

Enfin la respiration est normale, une constipation tenace et de la rétention d'urine se sont installées.

En somme, tableau de tétanos peu grave, à longue période d'incubation, apyrétique, à paroxysmes peu fréquents.

Le malade a reçu, le 28-9 : 40.000 unités de sérum antitétanique. Il recevra à son entrée à l'hôpital :

— 1 cc. anatoxine, et, 5 jours après : 2 cc.;
— 200.000 unités de sérum antitétanique;
— 8 gr. de chloral par jour.

C'est le 3-10-47 que le malade est soumis au traitement curarisant.

Administré par voie veineuse selon le mode habituel, le produit de synthèse amène en deux minutes un relâchement musculaire total et complet.

Le trismus a complètement disparu (le malade en profite pour se laver les dents ! et s'alimenter) ainsi que les contractures atteignant les autres muscles.

Aucune crise n'est déclenchée, quelle que soit l'excitation extérieure.

La T.A. et la respiration ne sont pas modifiées.

Les contractures réapparaissent à la trentième minute et ont recouvré toute leur puissance à la quarantième minute.

Le rythme des injections est fixé à 2 par jour, 1/4 d'heure avant les repas, pour permettre une alimentation facile.

Le 4-10 : Les crises paroxystiques, quoique peu nombreuses, sont très douloureuses, arrachant des cris au malade.

Le malade reçoit une injection intra-veineuse à 10 h. 30, suivie immédiatement de l'administration d'un suppositoire de façon à essayer de prolonger l'action curarisante.

Deux autres suppositoires sont administrés, l'un à 16 h. l'autre à 21 h. Les effets sont peu apparents.

Le 5-10 : Le même rythme est observé.

Immédiatement après l'injection intra-veineuse, on tente de provoquer une diurèse en plaçant le malade debout. La diurèse n'a pas été déclenchée, bien que le sujet ait pu être maintenu debout plusieurs secondes.

Le 6-10 : La rétention tenace d'urine nécessite des sondages répétés. Il semble que ceux-ci soient plus aisés après l'injection de curarisant.

Une éruption post-sérique a apparu, entraînant un prurit qui a tendance à augmenter la fréquence des paroxysmes.

On administre ce jour :

0 gr. 50 en intra-veineuse;
1 gr. en intra-musculaire.

L'effet a duré environ 3 heures.

A 16 h., nouvelle injection intra-musculaire : effets beaucoup moins marqués.

A 21 h., nouvelle injection intra-veineuse : qui permet au malade de s'endormir.

Le sujet a reçu dans la journée 3 gr. 50 de produit.

Le 9-10 : L'état général est meilleur, les crises paroxystiques ont disparu, la tension musculaire subsiste légèrement.

Il est décidé de suspendre le traitement et de ne pratiquer d'injection intra-veineuse que si le malade en manifestait le désir absolu.

Le malade sort guéri le 18-10-47.

OBSERVATION N° 5

(MM. Lian, Siguier, Joly)

Mme Vi..., 23 ans, entre à l'hôpital le 28-10, à 1 heure du matin, avec le diagnostic de tétanos post-abortum.

On retrouve dans les antécédents une tentative d'avortement provoquée par une sonde le 21-10, suivie trois jours après de l'expulsion d'un fœtus.

Le premier symptôme de la maladie s'est manifesté le 26-10 (soit après une incubation de 5 jours seulement) par une gêne à l'ouverture de la bouche que la malade attribua à une affection dentaire. Malgré les soins prodigués par le dentiste dès le lendemain, le trismus auquel se surajoutaient de la dysphagie et une raideur de la nuque l'amènent à consulter un médecin qui diagnostique un tétanos post-abortum et l'hospitalise aussitôt.

Dès son entrée, l'interne de garde lui administre :

250.000 unités de sérum antitétanique (en S.C. et I.M.);

2 cc. anatoxine;

Un lavement au chloral (3 gr.).

Le 28-10 : La malade présente un trismus serré, la contracture a gagné les muscles de la nuque, les lombes et l'abdomen, les membres sont restés souples.

Ces contractures s'exagèrent toutes les demi-heures environ en paroxysmes violents et douloureux, à type de pleurosthotonos (côté droit).

L'état général est atteint bien que la température n'atteigne que 37° 4; la constipation est tenace.

Examen neurologique :

— réflexes ostéo-tendineux vifs, polycinétiques;
— pas de Babinski;
— aucun trouble sphinctérien.

Examen gynécologique :

— pas de rétention placentaire.

Ainsi il existe des signes de pronostic sombres révélés essentiellement par la courte période d'incubation, 5 jours, ainsi que par la violence et la fréquence des crises paroxystiques.

La thérapeutique est la suivante :

— 4 injections de gardénal sodique dans la journée;
— pénicilline : 1.500.000 unités;
— 3 lavements au chloral (9 gr.).

La réhydratation est assurée par du sérum physiologique et du sérum glucosé.

La première injection de curarisant est pratiquée à 17 heures.

L'administration de 1 gr. de produit en intra-veineuse lente amena un relâchement musculaire généralisé, le trismus a disparu pendant une demi-heure, permettant ainsi à la malade de se réalimenter.

Le rythme des injections est fixé à 4 par 24 h., soit 4 gr.

Le 29-10 : Les paroxysmes augmentent en fréquence (se produisent tous les 1/4 d'heure) et en intensité.

La température s'élève à 38°. 5.

Urée sanguine : 0 gr. 55 ‰.

Le rythme des injections de curarisant est toujours le même et les résultats obtenus sont identiques.

Le 30-10 : Température : 39° 5.

Le rythme des injections est augmenté : 6 gr. au lieu de 4 gr. par 24 heures, soit une injection intra-veineuse toutes les 4 heures.

Aucun incident n'est signalé, en particulier pas de troubles respiratoires. Toutefois, la durée du relâchement obtenu n'est plus que de 5 à 10 minutes, ce qui s'expliquerait par l'évolution grave de la maladie.

Le 31-10 : La température qui s'était abaissée à 38° dans la nuit du 30 au 31-10 s'est relevée brusquement à 39°.

Le tableau est le suivant :

— coma complet sans signe de localisation neurologique;
— le réflexe cornéen est aboli;
— des troubles sphinctériens apparaissent;
— la respiration est normale, il n'y a aucun signe d'asphyxie, aucune manifestation de collapsus cardio-vasculaire.

L'administration de curarisant est suspendue.

De 12 h. à 21 h., la température s'est élevée progressivement au-dessus de 39° et la malade est décédée à 21 h.

OBSERVATION N° 6

(MM. H. Laborit et F. Gaspard)

Jeune femme de 28 ans, hospitalisée le 30-9-47 pour un trismus invincible et douloureux, contracture des muscles de la nuque, dysphagie.

15 à 20 jours auparavant : piqûre de la pulpe du pouce gauche provoquée par une arête de poisson.

Le 30-9. — Examen : Abaissement figé des commissures labiales avec ébauche de rire sardonique. Sans qu'il y ait opisthotonos caractéristique, la malade ne repose sur le plan du lit que par les régions occipitale et fessière.

De temps à autre : secousses douloureuses de la face et des membres supérieurs, surtout à gauche.

Taux d'urée sanguine : 0 gr 57 ‰.

La thérapeutique mise en œuvre immédiatement consiste en :

— une injection I.M. 100.000 unités de sérum antitétanique;
— une injection S.C. 100.000 unités de sérum antitétanique;
— une injection S.C. 2 cc. anatoxine.

Toutes les 4 heures, sont injectés par la voie I.-M. 0 gr. 300 de curarisant de synthèse. Ces injections sont poursuivies sans arrêt jusqu'au 6 octobre, soit pendant 6 jours. La malade a donc reçu 1 gr. 800 de produit par 24 h. et 10 gr. 800 au total.

Cette posologie a été réglée en constatant que la première dose injectée de 0 gr. 300, sans faire disparaître la contracture, la rendait indolore comme l'accusait la malade 1/2 heure environ après l'injection et cette indolence se prolongeait 2 heures environ pour disparaître ensuite progressivement.

De plus, les 2, 3, 4 octobre : 2 cc. anatoxine.

Le 6-10 : 4 cc. anatoxine.

Le 8-10 : 6 cc. anatoxine, lesquels sont continués tous les deux jours jusqu'au 14-10.

Le 1-10 : Trismus et dysphagie semblent moins violents.

La raideur de la nuque et des masses sacro-lombaires, les secousses cloniques des membres ont disparu.

La malade qui accuse une certaine photophobie est laissée dans l'ombre et dans l'obscurité.

On injecte ce jour 2 cc. anatoxine et 100.000 nouvelles unités de sérum antitétanique.

Le 2-10 : Recrudescence légère des symptômes : dysphagie totale, apparition d'une contracture abdominale; les crises paroxystiques augmentent. Les muscles respiratoires et ceux des membres restent indemnes.

La température est à 38°, le pouls régulier à 88.

Le 4-10 : Ebauche d'une amélioration, la contracture et la dysphagie rétrocèdent lentement.

Le 9-10 : Le trismus se relâche; urée sanguine à 0 gr. 29 ‰.

Le 24-10 : Trismus et contracture abdominale disparaissent les derniers et entièrement. La malade mange et se déplace normalement et peut être considérée comme guérie.

CHAPITRE IV

RÉSULTATS

Du point de vue physio-pathologique, l'observation n° 1 est riche en enseignements. Elle doit d'ailleurs faire l'objet d'une communication à l'Académie de Médecine de MM. BÉNARD et BOURGUIGNON. Elle montre que :

1° Dans un tétanos humain, la contracture se caractérise par une diminution — d'environ la moitié — de la chronaxie musculaire.

2° L'administration du curarisant de synthèse rétablit les chronaxies musculaires à leur valeur normale.

Du point de vue clinique : l'action curarisante s'est manifestée dans tous les cas par un relâchement très net et quasi immédiat des contractures permanentes, donc sédation des troubles fonctionnels qu'elles engendrent.

Parmi les troubles digestifs, c'est sur le trismus que l'action est la plus nette. Le trismus détendu permet une alimentation correcte et substantielle, résultat fort appréciable chez ces malades déshydratés, en état de moindre résistance. C'est ainsi que le malade de l'observation n° 4 arrivait à mastiquer et à avaler de la viande, 5 minutes après l'injection.

Il semble que l'action ne soit pas aussi nette sur la dysphagie ou sur la constipation, les muscles lisses réagissant peu à l'action de ces substances.

La rétention d'urine n'est pas combattue mais l'intérêt de cette médication réside dans le fait qu'elle peut permettre sans aucun danger une station debout, ce qui peut parfois déclencher la diurèse; par ailleurs, le sondage vésical semble facilité.

Aucun trouble de la *circulation* ou de la *respiration* n'a été observé. L'amplitude des mouvements respiratoires s'est accrue d'une façon quasi constante, le rythme étant demeuré inchangé. Donc, s'il existe une dyspnée résultant de la contracture des muscles respiratoires, le curarisant synthétique à hautes doses pourra la combattre efficacement à condition, bien sûr, de s'entourer des précautions déjà énumérées.

Aux doses utilisées, il ne s'est jamais produit de spasmes ou d'hypersécrétion bronchique.

Les douleurs provoquées par cette contracture musculaire permanente disparaissent entièrement; les malades ressentent une impression de bien-être généralisé qui les repose de la tension continue.

Une excitation extérieure quelle qu'elle soit, est incapable, au moment où l'effet curarisant se fait sentir, de déclencher une crise paroxystique.

Les effets sur l'*évolution générale* des contractures sont difficiles à préciser : il serait hasardeux d'attribuer au médicament des effets qui relèveraient seulement de l'évolution normale de la maladie.

Mode d'administration :

La voie d'élection s'est révélée être la voie intra-veineuse.

Il est possible de tenter une combinaison de deux voies pour essayer de prolonger le relâchement musculaire obtenu. Par exemple :

Voies intra-veineuse et intra-musculaire, ou bien

Voies intra-veineuse et rectale.

Dans les cas peu graves de tétanos (observation N° 6), des injections intra-musculaires pourraient suffire à amener une sédation légère mais suffisante.

Posologie :

Elle peut être schématisée ainsi :

— *cas peu graves* de tétanos : 0 gr. 30 toutes les 4 heures en injection intra-musculaire;

— *cas moyens:* injection biquotidienne intra-veineuse et intra-musculaire.

A ces deux injections intra-veineuses, il peut être associé : 2 injections intra-musculaires ou 2 suppositoires (répartis dans la journée) ;

— *cas graves* : il serait intéressant d'envisager le goutte-à-goutte intra-veineux.

Nous n'avons jamais, aux doses utilisées, observé d'accidents, ce qui prouve la faible toxicité de ces produits et l'absence d'effets nocifs sur les émonctoires.

CONCLUSIONS

1° On ne peut espérer guérir un tétanos par l'usage exclusif de ce curarisant de synthèse. Il s'agit en somme d'un traitement symptômatique qui ne doit pas exclure la séro-anatoxithérapie dont il permet d'attendre les effets.

2° Il est logique d'utiliser cet ester substitué du glycérol dans le traitement du tétanos car ses effets sont antagonistes de ceux engendrés par la toxine tétanique : surtout — et ceci l'oppose au curare — il déprime la réflectivité médullaire.

Aux doses utiles, il ne déprime pas la conscience.

3° L'injection par voie intra-veineuse — voie d'élection — de 0 gr. 50 à 1 gr. du produit ramène au taux normal les chronaxies musculaires altérées, fait disparaître en quelques secondes et complètement les contractures, le trismus en particulier, ce qui, d'une part, entraîne une sédation nette des douleurs, et d'autre part, permet d'alimenter facilement les malades.

L'effet sur l'évolution générale des contractures est difficile à préciser.

4° Si malheureusement ses effets sont transitoires (20 à 35 minutes), la bonne marge de sécurité de ce curarisant de synthèse — plus importante que celle du curare — nous autorise à répéter les injections.

Aucun accident consécutif à l'emploi de ce corps n'a été observé au cours des traitements entrepris.

5° Dans les cas de tétanos très graves, la méthode la plus efficace qui resterait à envisager consisterait en une perfusion endoveineuse continue à débit réglé de façon adéquate par un goutte-à-goutte.

6° Les barbituriques potentialisant les effets de ce curarisant de synthèse, une action synergique de ces deux groupes de médicaments pourrait être entreprise, ce qui, à la fois, permettrait une réduction des doses à employer et une prolongation de leurs effets.

BIBLIOGRAPHIE

ADAM (R.C.). — L'aide apportée par le curare dans le relâchement en anesthésie (*Surg. Clinics North America*, 25-8-45).

BARNETT (F.) MALLINSON. — Un nouvel agent synthétique curarisant en anesthésie (*The Lancet*, p. 98, 18-1-47).

BENDA (R. et Ph.), MAROGER (M.) et PAILLAS (J.). — Effet broncho-émollient du curare, son utilisation en bronchospie (*Com. à Soc. Méd. Hôp. Paris*, 23-5-47).

BENNETT (A.E.). — *Am. J. Psychiat.* Tome 97, p. 1040, 1941.

BERGER (F.M.). — Effet des Analeptiques et autres substances sur l'action paralysante de la Myanesin (*Quart. J. of Pharmacy and Pharmacology.* Vol. XX, N° 2, p. 94, avril-juin 1947).

BERGER & BRADLEY (W.). — Relâchement musculaire et éthers de glycérine (*Nature*, Vol. 159, N° 4050, p. 813, 14-6-47).

— Propriétés pharmacologiques de la Myanesin (*Brit. J. Pharmacol.* T. 1, p. 265, 1946).

— Action de relaxation sur le muscle d'un produit nommé « myanesin » (*The Lancet*, p. 97, 18-1-47).

BERNARD (Cl.). — Note sur la curarine et ses effets physiologiques (*Bul. Gén. Thérap.* LXIX p. 23 et 396, 1865).

BLUME (W.). — *Archiv fuer experimentelle pathologie und pharmacologie.* T. 175. Fasc. 4/6, 1934).

BOVET (D.), M^me^ COURVOISIER, DUCROT (R.) et HORCLOIS (R.). — Propriétés curarisantes du 3565 R.P. (*Acad. Sciences* 16-6-47 in C.R. N° 24, T. 224, p. 1733).

BRATIÈRES (P.). — Essai sur le traitement du tétanos par la novocaïne (*Thèse méd. Paris*, 1946).

BURMAN (M.S.). — Thérapeutic use of curare and erythroïdine hypochloride for spastic and dystonic states. (*Arch. Neurol.* XLI, p. 307, 327, 1939).

CAMPOS (J.S.) et OSWALDO V. BRAZIL. — Curare. Obtention et pharmacologie du diméthyl éther de la méthyl bébirine (*Boletin do instituto vital Brazil.* Vol. V, N° 3, déc. 1945, Rio de Janeiro).

Campos (J.S.) et Oswaldo V. Brazil. — Le Curare dans la convulsivothérapie et dans le traitement des syndromes spasmodiques (*The J. A. M. A.* Vol. 133, N° 12, p. 882, 22-3-47).

Cohnberg (R.E.). — Stimulation du système nerveux central par le curare. (*J. Lab. Clin. Med.* Vol. 31, p. 866, août 46).

Cole (F.). — L'emploi du curare en anesthésie (*The Lancet* 18-1-47).

— *The Lancet,* fév. 1934, p. 475.

— *Quart. Journ. Med.* 1935, p. 295.

Cullen (S.C.). — The use of curare in the treatment of tetanus (*Surgery.* XIV, p. 261, 26-8-43).

Damade et Mouliès. — Le traitement du tétanos par la sérothérapie massive et le somnifène (*J. Méd. Bordeaux n°* 6, 30-3-42).

Desbarax (P.). — Résumé de l'exposé des D^rs^ Rowbotham et Prescott de Londres sur la myostatine (*Recipe n°* 1, p. 40-51, 1946-47).

Descombey. — Sur le tétanos et sa pathogénie (*Recueil de Méd. Vét.,* 1930, t. 106, p. 72).

Doyon et Courmont. — Le Tétanos (*Baillière et Fils,* 1899).

Dragstedt et Lang. — *J. Pharmacol,* t. 32, p. 215, 1928.

Gosset (J.-R.). — Les applications modernes du curare (*Conc. Méd.,* 26-4-47).

Harvey. — Etude des troubles périphériques provoqués par la toxine tétanique (*Journal of Physiol.,* t. 96, p. 348, 1939).

Heymans (C.). — Le curare en médecine et en chirurgie (*Médecine et Hygiène,* 1-3-47).

Keller (J.). — La contracture tétanique (*Zeitsch für biol.,* 1928, t. 87, p. 345).

Lapicque (L.). — Le curare en chirurgie (*Com. à l'Acad. Méd.,* 9-7-46); Soc. Biol., CXXXIII, 1940, p. 224; CXXXIV, 1942, p. 497.

Lenormant (H.). — Physiopathologie de la contracture tétanique (*Thèse méd. Paris,* 1943).

Miller and Tainter. — *Proc. Soc. Exp. biol. New-York,* t. 57, p. 261, 1944.

Pagniez (Ph.). — Le curare comme agent thérapeutique (*Pr. Méd,* 10-11-45).

Plichet. — A propos de la thérapeutique du tétanos (*Pr. Méd.,* 12-12-42).

Pugh and Enderby. — *The Lancet,* 13-9-47.

Régnier (J.), Briolet (R.) et Quevauviller (A.). — De la variation de la chronaxie du tronc nerveux moteur sous l'action prolongée du chlorhydrate de cocaïne et de la novocaïne (*Acad. Sciences,* 6-1-36).

SULLIMAN. — *A manuel of pharmacology 6th edition*, p. 417 (Philadelphia and London : Saunders).

VALLÉE (R.). — Le curare. Applications cliniques en particulier dans l'anesthésie (*Thèse méd. Paris*, 1947).

VAN ACKER (K.) et D'HÆNENS (F.). — L'emploi du curare dans la convulsivothérapie (*Journal Belge de Neurol. et de Psych.*, déc. 1946) ; — Possibilités thérapeutiques du curare (*J.A.M.A.*, vol. 132, n° 16, 16-12-46).

WEST (R.). — Intravenous curarine in the treatment of tetanos (*Lancet Janv.*, 1936, p. 12 à 16).

VU :

Le Président de Thèse,
BENARD.

Le Doyen,
BINET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Paris, le 12 Décembre 1947.

Le Recteur,
SARRAILH.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 13

CHAPITRE PREMIER

Rappel physio-pathologique de la contracture tétanique 15
1. Les facteurs influents 15
2. Pathogénie 18
3. Troubles fonctionnels engendrés 18

CHAPITRE II

Le curare 21
1. Historique 21
2. Propriétés pharmacologiques 21
3. Mécanisme de l'action 22
4. Applications cliniques 23
5. Curare et tétanos 24

CHAPITRE III

Curarisant de synthèse 27
1. Propriétés physiques 27
2. Propriétés chimiques 27
3. Propriétés pharmacologiques 28
4. Mode d'action dans le tétanos 31
5. Avantages 32
6. Description de la méthode employée 33

OBSERVATIONS 37

CHAPITRE IV

LES RÉSULTATS 47
CONCLUSIONS 49
BIBLIOGRAPHIE 51